 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.09.18 J South Med Univ, 2015, 35(9): 1312-1315

临床研究

多种油脂肪乳在胃肠外科重症患者术后肠外营养中的应用

潘 敦,陈 辉,李良庆
福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区,福建 福州 350005

摘要:目的 探讨术后应用多种油脂肪乳(SMOF)的肠外营养治疗对胃肠外科重症患者预后的影响。**方法** 将72例胃肠外科重症患者按照前瞻、随机、对照原则分为SMOF组及对照组,分别给予含SMOF及中、长链脂肪乳的等热量的肠外营养支持,于使用前及使用后第4、9天分别检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、C反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)及外周血内毒素水平,并统计两组患者的重症监护病房(ICU)住院时间、抗菌素使用时间及术后并发症发生率。计量数据采用独立样本t检验,计数数据采用χ^2检验。**结果** 术后第4天,SMOF组CRP、TL-6低于对照组($P<0.05$);术后第9天,SMOF组ALT、TBIL、CRP、TL-6低于对照组($P<0.05$),术后两组患者ALB及外周血内毒素水平无显著性差异。术后ICU入住时间、抗菌素使用时间,SMOF组低于对照组($P<0.05$),术后感染性并发症,SMOF组低于对照组,但二者之间无统计学意义($\chi^2=1.047$,$P>0.05$)。**结论** 胃肠外科重症患者术后应用添加SMOF的肠外营养能够有效减少炎症介质释放、保护重要脏器功能,减少术后并发症,改善患者的预后。

关键词:多种油脂肪乳;肠外营养;重症;炎症介质;肝功能

Application of a lipid emulsion for parenteral nutrition support in intensive care patients following gastrointestinal surgeries

PAN Dun, CHEN Hui, LI Liangqing
Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Abstract: Objective To investigate the effect of parenteral nutrition support with a lipid emulsion formulation (containing soybean oil, medium chain triglycerides, olive oil, and fish oil [SMOF]) in intensive care patients following major gastrointestinal surgeries. **Methods** According to a randomized, prospective and case-controlled design, 72 intensive care patients following major gastrointestinal surgeries between January and December, 2014 were randomized equally into SMOF group and control group to receive parenteral nutrition support with SMOF and medium or long chain lipid emulsion, respectively. Before and at 4 and 9 days after commencement of parenteral nutrition support, the patients were examined for alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), albumin (propagated), C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), and endotoxin levels. The patients' average length of stay in intensive care unit (ICU), the days of using antibiotics, and the incidence rate of postoperative complication were recorded. **Results** On day 4 postoperatively, the levels of CRP and IL-6 were significantly lower in SMOF group than in the control group (t=2.669 and 2.676, respectively; $P<0.05$), and on day 9, the patients in SMOF group showed significantly lower levels of ALT, TBIL, CRP and IL-6 (t=2.487, 3.497, 3.762, 2.180, respectively; $P<0.05$) than the control group, but ALB and endotoxin levels remained comparable between the two groups. The average length of stay in ICU and the days of using antibiotics were significantly shorter in SMOF group than in the control group (t=2.94 and 2.17, respectively; $P<0.05$); SMOF group showed a lower incidence of postoperative infections than the control group, but the difference was not statistically significant ($\chi^2=1.047$, $P>0.05$). **Conclusion** For intensive care patients following major gastrointestinal surgeries, postoperative parenteral nutrition support with SMOF can effectively reduce the release of inflammatory mediators, protect important visceral functions, reduce postoperative complications, shorten the length of ICU stay, and improve the prognosis of the patients.

Key words: parenteral lipid emulsion; parenteral nutrition support; intensive care; inflammatory mediators; liver function

胃肠外科重症患者术后处于严重的应激状态,常合并胃肠功能不全、严重感染、营养不良,甚至多器官功能不全等情况,对其的管理和治疗目前仍是一个较为棘手的问题。肠外营养支持是治疗的关键组成部分[1],合理的营养支持对改善重症患者预后有重要的影响[2]。脂肪乳剂是肠外营养的重要组成部分,不同来源不同结构的脂肪乳剂在体内存在不同的代谢途径和产物,对机体的炎症反应、免疫功能、氧化应激和凝血功能等产生不同的影响[3]。传统的脂肪乳主要成分是大豆油,ω-6脂肪酸的含量较高,可能对重症患者的炎症反应及免疫功能产生不良的影响[4]。补充适量的ω-3脂肪酸有助于阻

收稿日期:2015-03-21
基金项目:国家临床重点专科项目;福建省中青年教师教育科研项目(JA14141)
作者简介/通信作者:潘 敦,硕士研究生,主治医师,E-mail:Pandun0220@163.com

断过度炎症反应,从而减少多器官功能障碍发生[5]。多种油脂肪乳(SMOF合文华瑞制药)含有30%中链甘油三酯、30%大豆油、25%橄榄油、15%的鱼油,以及维生素E等抗氧化剂,是一种新型的均衡型脂肪乳,其ω-6脂肪酸与ω-3脂肪酸的比例到2.5∶1,理论上更加适合重症患者的肠外营养支持,但目前不同的研究结论尚不一致[3-4, 6-7],且对于重症患者的影响尚不明确[8]。本研究拟通过对胃肠外科重症患者术后分别给予SMOF与常规脂肪乳剂,比较2组之间炎症指标、肝功能、住院时间、术后并发症的差异,具体分析SMOF对于此类患者预后影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有病例均为福建医科大学附属第一医院胃肠外科2014年1月~2014年12月收治的重症患者,共72例,其中男40例,女32例,年龄19~76岁,其中小肠绞窄性肠梗阻行肠切除28例,肠瘘行肠切除及肠造瘘患者16例,胃溃疡并上消化道大出血行远程胃大部切除患者12例,结肠癌并梗阻患者行结肠癌切除及肠造瘘术患者12例,十二指肠残端瘘行十二指肠造瘘腹腔冲洗引流术患者4例。研究方案经医院伦理委员会批准,患者或授权家属知情同意。按照前瞻、随机、对照原则将各病种平均分配分为SMOF组及对照组,其中SMOF组男21例,女15例,年龄60.0±12.4岁,对照组男19例,女17例,平龄57.4±10.4岁。两组患者性别、年龄、体质量、术前肝功能、炎症指标等比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性(表1)。

表1 两组患者术前一般情况比较

Tab.1 Clinical data of the two groups of patients before surgery

Group	Weight (kg)	ALT (U/L)	ALB (g/L)	TBIL (mmol/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/L)	Endotoxin (EU/mL)
SMOF	60.8±8.5	46.6±3.5	34.3±17.6	14.6±7.2	78.6±26.4	27.9±12.5	0.0608±0.016
Contro	63.4±5.9	44.8±4.1	32.7±16.4	13.0±6.4	75.3±24.9	26.7±12.8	0.0629±0.016
Statistics	t=1.153	t=0.388	t=1.301	t=0.985	t=0.546	t=0.396	t=0.553
P	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

1.2 入选条件

所有入选患者均为顺利实施外科手术后入住ICU且需要至少7 d肠外营养支持胃肠外科重症患者。排除合并休克、已出现呼吸功能不全以及多器官功能衰竭患者,排除既往严重慢性消化系统、心血管、内分泌及造血系统慢性疾病患者。

1.3 术后营养支持方案

两组患者自术后第2~8天均通过锁骨下静脉置管接受等热量的肠外营养混合液(全合一)。非蛋白质热量为105 kJ/(kg·d),其中脂肪乳剂占40%,葡萄糖占60%,氨基酸按照热氮比为418 kJ∶1 g补充。同时根据患者具体情况补充机体需要的电解质、水溶性及脂溶性维生素、微量元素等。配制时SMOF组脂肪乳采用合文,对照组脂肪乳采用20%中长链混合脂肪乳(力能 华瑞制药)。

1.4 观察指标

分别于术前、术后第4、9天分别检测C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、外周血内毒素水平(采用鲎试验法检测)、丙氨酸转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)及血白蛋白(ALB),统计两组患者术后ICU入住、术后抗菌素使用时间及手术并发症情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS16.0软件统计,CRP、IL-6、外周血内毒素水平、ALT、TBIL、ALB、术后ICU入住时间、抗菌素使用时间采用独立样本t检验,并发症发生情况采用χ^2检验,P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

术后第4天,SMOF组的炎症指标CRP、TL-6低于照组,2者之间差异有统计学意义,ALT、ALB及内毒素无显著性差异(表2)。术后第9天,SMOF组ALT、TBIL、CRP、TL-6低于对照组,2者之间差异有统计学意义,而ALB及内毒素无显著性差异(表3)。术后ICU入住时间、抗菌素使用时间,SMOF组低于对照组,2者之间有统计学意义,术后感染性并发症,SMOF组低于对照组,但2者之间无统计学意义(表4)。

3 讨论

本研究中发现,应用含有SMOF的肠外营养支持的患者术后第4、9天的CRP、PCT等炎症指标显著降低,同时能够缩短ICU入住时间和抗菌素使用时间,有助于改善患者的预后。术后感染性并发症也较对照组降低,但2者之间差异无统计意义,有待进一步增加研究例数证实。我们认为对于胃肠外科急重症患者,除了营养不良、胃肠功能障碍之外,常合并有免疫功能紊乱和严重的感染,如肠道菌群异位、腹腔感染、急性弥漫

表2 两组患者术后4 d肝功能及炎症反应比较

Tab.2 Liver function and inflammation in the two groups at 4 days after operation

Group	ALT (U/L)	TBIL (mmol/L)	ALB (g/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/L)	Endotoxin (EU/mL)
SMOF	36.4±19.8	15.8±6.7	27.3±4.5	30.8±15.0	18.0±5.1	0.0466±0.017
Contro	38.2±23.9	16.5±7.9	28.4±4.8	43.5±24.3	24.5±13.6	0.0496±0.018
Statistics	t=0.343	t=0.418	t=0.932	t=2.669	t=2.676	t=0.703
P	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P<0.05	P>0.05

表3 两组患者术后9 d肝功能及炎症反应比较

Tab.3 Liver function and inflammation in the two groups at 9 days after operation

Group	ALT (U/L)	TBIL (mmol/L)	ALB (g/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/L)	Endotoxin (EU/mL)
SMOF	33.8±17.7	17.1±8.3	33.2±4.1	14.6±15.2	12.7±6.5	0.022±0.012
Contro	46.2±24.3	26.0±12.8	32.4±5.6	34.4±27.7	17.1±10.1	0.023±0.014
Statistics	t=2.487	t=3.497	t=0.693	t=3.762	t=2.180	t=0.431
P	P<0.05	P<0.05	P>0.05	P<0.05	P<0.05	P>0.05

表4 两组患者术后总体恢复情况比较

Tab.4 Postoperative recovery of the patients in the two groups

Group	ICU stay time (d)	The time of using antibiotic (d)	Postoperative infectious complications
SMOF	7.11±2.34	7.47±2.65	9
Contro	8.53±2.48	9.11±3.68	13
Statistics	t=2.49	t=2.17	χ^2=1.047
P	P<0.05	P<0.05	P>0.05

性腹膜炎、甚至感染性休克等。细菌及其产物，如内毒素等刺激患者的细胞免疫，产生大量炎性介质，如肿瘤坏死因子、白介素-1、白介素-6等，这些炎症的大量释放可导致全身炎症反应综合征（SIRS），其终末产物一氧化氮（NO）能阻断三羧酸循环使得细胞缺氧，可进一步导致多器官功能衰竭。手术可解决此类患者的原发病，但无法纠正全身炎症反应综合症及免疫功能紊乱。因此围手术期的营养支持和免疫调节治疗就显得格外重要。SMOF中所含的ω-3鱼油脂肪乳能够通过增强机体免疫功能和降低炎症反应来改善临床结局，减少并发症，缩短住院时间[9]。Cotogni等[10]认为ω-3鱼油脂肪乳是降低体内炎症反应过程中的重要脂质介质。Hagi等[11]认为ω-3鱼油脂肪乳能够通过调整细胞膜磷脂脂肪酸构成，来改变膜上连接酶、受体或离子通道的功能, 从而调节炎症反应。Wang等[12]认为ω-3鱼油脂肪乳能够影响细胞因子的基因表达及信号传导通路传导抑制促炎细胞因子产生。Hao等[13]的研究还发现ω-3鱼油脂肪乳还可以竞争性抑制巨噬细胞的促炎因子的释放。这些研究都支持了本文的结果。我们的研究还发现术后第9天，SMOF组的转氨酶及总胆红素较对照组显著降低，提示对于需要长期肠外营养支持的急重症患者，SMOF对肝脏功能影响较小，这与Klek[14]及Triana[15]的研究结果一致。Klek在对肠功能不全的患者使用SMOF肠外营养支持四周后检测发现转氨酶及总胆红素仍然处于正常范围。而Triana在研究了对于肠功能不全合并肝功能不全的患者，采用含有ω-3鱼油的混合脂肪乳剂能够逆转胆汁淤积，改善肝功能。此外，SMOF中的橄榄油能够提供单不饱和脂肪酸，大豆油提供必需脂肪酸，中链甘油三酯是快速的能量来源，维生素E等抗氧化剂能够抑制脂质过氧化和氧化应激，使得脂肪酸比例达到较好的平衡状态。

但Tian[6]及Hallay[7]的研究得到了不同的结论。Tian等认为虽然术后应用SMOF的肠外营养支持虽然能够降低患者的转氨酶、低密度脂蛋白和CRP，但与中长链脂肪乳比较并没有显著性差异。我们认为这可能与其研究对象为一般的术后患者有关。Hallay等的研究发现在应用中长链脂肪乳与SMOF后，2组患者在总胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酰氨基转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶、胆碱酯酶等肝功能指标方面并无显著性差异，而仅在谷氨酰转酞酶（GGT）的比较中SMOF组低于中长链脂肪乳组。经过分析可能与其肠外营养的时间仅为4 d有关。而本研究

针对的是病情危重且需要较长时间肠外营养支持的患者,我们认为在此类患者的肠外营养支持中,SMOF具有较大的优势。

综上所述,我们认为对于病情危重且需要较长时间肠外营养支持的患者而言,SMOF能够有效减少炎症介质释放、阻断过度的炎症反应,保护重要脏器功能,减少术后并发症,改善预后。

参考文献:

[1] Dumlu EG, Özdedeoğlu M, Bozkurt B, et al. A general consideration of the importance of nutrition for critically ill patients[J]. Turkish J Med Sci, 2014, 44(6): 1055-9.

[2] 程雪涛, 李胜玲, 刘国莲, 等. 肾移植术后重症肺部感染患者营养支持对免疫功能影响的研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(6): 1159-62.

[3] Waitzberg DL, Torrinhas RS. The complexity of prescribing intravenous lipid emulsions[J]. World Rev Nutr Diet, 2015, 112: 150-62.

[4] Hecker M, Mayer K. Intravenous lipids in adult intensive care unit patients[J]. World Rev Nutr Diet, 2015, 112: 120-6.

[5] 中华医学会重症医学分会. 危重患者营养支持指导意见(草案)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 582-90.

[6] Tian H, Yao X, Zeng R, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Rev, 2013, 71(12): 815-21.

[7] Hallay J, Olah AV, Fulesdi B, et al. Hepatobiliary response in postoperative lipid therapy in gastrointestinal surgery[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 57(12/13): 1069-73.

[8] Miles EA, Calder PC. Fatty acids, lipid emulsions and the immune and inflammatory systems[J]. World Rev Nutr Diet, 2015, 112: 17-30.

[9] Han YY, Lai SL, Ko WJ, et al. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients[J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(1): 91-8.

[10] Cotogni P, Muzio G, Trombetta A, et al. Impact of the omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acid ratio on cytokine release in human alveolar cells[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35(1): 114-21.

[11] Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, et al. Effects of the omega-6: omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(3): 263-70.

[12] Wang J, Yu JC, Kang WM, et al. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial[J]. Nutrition, 2012, 28(6): 623-9.

[13] Hao W, Wong OY, Liu X, et al. ω-3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(12): 2412-8.

[14] Klek S, Chambrier C, Singer P, et al. Four-week parenteral nutrition using a third Generation lipid emulsion (SMOFlipid)-a double-blind, randomised, multicentre study in adults[J]. Clin Nutr, 2013, 32(2): 224-31.

[15] Triana Junco M, García Vázquez N, Zozaya C, et al. An exclusively based parenteral fish-oil emulsion reverses cholestasis[J]. Nutr Hosp, 2014, 31(n1): 514-6.

(编辑:经 媛)